
APLICAÇÃO DA MEDIÇÃO DA TEMPERATURA DO AR EXALADO NA AVALIAÇÃO DA ASMA

Dissertação para a obtenção do Grau de
Mestre em Saúde e Aparelho Respiratório
Orientador: Prof. Doutor Pedro Carreiro Martins
Mestranda: Isabel Paulo Gonçalves de Almeida

Maio de 2016

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Pedro Carreiro Martins pela sua orientação, rigor científico e sempre disponibilidade para me acompanhar e guiar em todas as fases deste trabalho.

Ao Professor Doutor Nuno Neuparth pelo incentivo à conclusão desta etapa na minha formação académica, que teve uma interrupção temporal, por motivos pessoais.

Às minhas colegas Iolanda Caires e Teresa Palmeiro, Cardiopneumologistas do Laboratório de Fisiopatologia Respiratória da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, por me acolherem no laboratório durante a fase de trabalho de campo, pelo companheirismo, pela ajuda, pela paciência e entrega que tiveram para com este trabalho, e para comigo.

Ao Centro de Alergia do Hospital Cuf Descobertas, médicos e técnicas, pelo incentivo que me deram para terminar esta etapa da minha formação, disponibilidade de trocas de horários e folgas, que me permitiram conciliar o meu trabalho profissional com a investigação.

Aos meus amigos que sempre me fizeram acreditar que ainda era possível.

À minha família, mãe Maria, Pedro, filhos Henrique e Sara, razões da minha vida que tudo fazem valer a pena.

Ao meu pai Pedro, que me viu iniciar este Mestrado, mas não a sua conclusão. Que onde esteja possa saber que a ele devo tudo, o passado, o presente e mais além.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
ABREVIATURAS.....	v
ÍNDICE DE TABELAS.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
CAPITULO I - INTRODUÇÃO	1
1. A asma brônquica	1
2. O processo inflamatório na asma	2
3. O controlo da asma	3
4. Meios de diagnóstico	4
CAPITULO II - METODOLOGIA	10
1. Objetivos	10
2. Material e Métodos	10
2.1. Desenho de estudo	10
2.2. Critérios de inclusão e de exclusão.....	11
2.3. Plano do estudo	12
2.4. Instrumentos de avaliação	13
2.5. Análise estatística	16
CAPITULO III - RESULTADOS.....	17
1. Descrição da amostra	17
2. Apresentação de resultados	18
2.1. Fase I	18
2.2. Fase II	19
3. Teste das hipóteses em estudo	21
3.1. Hipótese 1: Os asmáticos apresentam valores de EBT superiores a um grupo controlo.....	21
3.2. Correlação entre os valores de EBT e as variáveis em estudo	22
3.3. Hipótese 2: Os valores de EBT associam-se com as variáveis espirométricas (FEV1)	23
3.4. Hipótese 3: Os valores de EBT associam-se com a fração exalada de óxido nítrico (FeNO).....	24
3.5. Hipótese 4: Os valores de EBT associam-se com a variabilidade do PEF	24
3.6. Hipótese 5: Os valores de EBT associam-se com o controlo da asma	24
4. Síntese dos resultados	25
CAPITULO IV - DISCUSSÃO	26
CAPITULO V - CONCLUSÕES.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXOS	36

RESUMO

Nos últimos anos tem-se dado particular relevância ao estudo da temperatura brônquica como marcador inflamatório. No decurso do processo inflamatório, as modificações na vascularização do epitélio brônquico podem condicionar uma alteração na temperatura do ar exalado.

A avaliação desta temperatura poderá assim constituir uma forma de avaliação da inflamação brônquica, dado tratar-se uma técnica não invasiva, portátil e de fácil execução.

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar a aplicabilidade da temperatura do ar exalado (EBT), como biomarcador inflamatório na avaliação da asma. Para tal, tentou-se perceber a associação entre a EBT e outros marcadores de inflamação brônquica (FeNO), função respiratória (espirometria) e perceção de sintomas (*asthma control test*).

Tratou-se de um estudo composto por duas Fases. Na Fase I, aplicou-se um questionário médico, que permitiu selecionar os alunos a incluir na Fase II.

Na Fase II, a amostra selecionada foi distribuída por dois grupos: Grupo 1 (Asmáticos) e Grupo 0 (Grupo de Controlo).

Os resultados alcançados não suportam a utilização da EBT na avaliação do doente asmático, não se associando com significado com outros meios de diagnóstico.

Verificou-se uma associação positiva entre a EBT e os volumes pulmonares, que poderá estar diretamente relacionada com o tamanho dos pulmões e a maior vasculatura brônquica, mas mais estudos serão necessários para confirmar esta hipótese.

Palavras-chave: asma, espirometria, fração exalada de óxido nítrico, inflamação, sintomas, temperatura do ar exalado.

ABSTRACT

In the last few years we have given particular relevance to the study of bronchial temperature as an inflammatory marker. During the inflammatory process, changes in vascularization of the bronchial epithelium may cause a change in temperature of the exhaled air.

The evaluation of this temperature may constitute a simple form of evaluation of bronchial inflammation, since this is non-invasive, portable and easy to perform.

The overall objective of this study was to evaluate the applicability of exhaled air temperature as an inflammatory biomarker in the assessment of asthma.

For this purpose, we tried to understand the association between EBT and other bronchial inflammation markers (FeNO), lung function (spirometry) and perceived symptoms (asthma control test).

This study consisted in two phases. In Phase I, participants were evaluated using a medical questionnaire, allowing us to select the students to be included in Phase II.

In Phase II, the selected sample was distributed into two groups: Group 1 (Asthmatics) and Group 0 (control).

The results do not support the use of EBT in the evaluation of asthmatic patients.

It was found a positive association between EBT and lung volumes that can be directly related to the size of the lungs and to increase bronchial vasculature. More studies are needed in order to confirm this hypothesis.

Keywords: asthma, exhaled breath temperature, fractional exhaled nitric oxide, inflammation, spirometry, symptoms.

ABREVIATURAS

ACT – Asthma Control Test

ATAQ – Asthma Therapy Assessment Questionnaire

ATS – American Thoracic Society

BIE – Broncoconstrição Induzida pelo Exercício Físico

C-ACT – Childhood Asthma Control Test

CARAT – Controlo da Asma e Rinite Alérgica Teste

DP – Desvio Padrão

EBT – Temperatura do Ar Exalado

ECRHS – European Community Respiratory Health Survey

ERS – European Respiratory Society

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

FeNO – Fração Exalada de Óxido Nítrico

FEV1 – Volume Expiratório Máximo Medido no Primeiro Segundo

FVC – Capacidade Vital Forçada

GINA – Global Initiative for Asthma

ICC – Intervalo Inter Correlação

INAsma – Inquérito Nacional sobre Asma

ISAAC – International Study of Asthma and Allergy in Childhood

LFR – Laboratório De Fisiopatologia Respiratória

MMEF27-75 – Débitos Expiratórios Médios

MMP9 – Metaloproteinase 9

n.a - Não aplicável

NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey

NO – Óxido Nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PEF – Débito Expiratória Máximo

r – Coeficiente de Correlação

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SVC – Capacidade Vital Lenta

Tamb – Temperatura Ambiente

TT – Temperatura Timpânica

Valor p – Probabilidade de significância

VD – Variabilidade Diurna

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da asma de acordo com os níveis de controlo sintomáticos do GINA ²²	4
Tabela 2 - Síntese de trabalhos referenciados.	9
Tabela 3 - Critérios de inclusão e exclusão utilizados no estudo.	11
Tabela 4 - Classificação da inflamação eosinofílica em adultos ³³	15
Tabela 5 - Caracterização da amostra relativamente à idade, tendo em conta o sexo.	17
Tabela 6 - Resultados do questionário da Fase I (frequência de respostas afirmativas para cada uma das questões).	19
Tabela 7 - Medianas e intervalos interquartis dos parâmetros estudados, para o grupo dos asmáticos, por visita.	20
Tabela 8 - Medianas e intervalos interquartis dos parâmetros estudados, por grupo.	20
Tabela 9 - Mínimo, Máximo e Mediana de EBT por grupo.	21
Tabela 10 - Coeficientes de correlação de <i>Spearman</i> entre as variáveis em estudo para a amostra total.	22
Tabela 11 - Coeficientes de correlação de <i>Spearman</i> entre as variáveis em estudo para o grupo dos asmáticos.	23
Tabela 12 - Coeficientes de correlação de <i>Spearman</i> entre as variáveis em estudo para o grupo de controlo.	23
Tabela 13 - Valores de EBT (medianas e intervalos interquartis), medidos em cada uma das visitas, classificados de acordo com o grau de controlo da asma.	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - A marcha atópica: evolução das doenças alérgicas, do nascimento à adolescência.....	2
Figura 2 - A ausência de correlação entre a temperatura exalada e a temperatura corporal avaliada na axila e no tímpano sugerem mecanismos fisiológicos diferentes (adaptado de Popov TA e colaboradores) ⁴¹	6
Figura 3 - Medição on-line da EBT. O eixo das ordenadas representa o tempo (segundos) e o eixo das abcissas a temperatura (graus Celsius). A seta indica o início da expiração, existindo um aumento gradual da EBT até se atingir um plateau, em que a temperatura se mantém constante ⁴⁴	7
Figura 4 - Diagrama do estudo realizado.....	13
Figura 5 - Frequência de participantes	17
Figura 6 - Frequência de participantes	17
Figura 7 - Frequência de asmáticos com alterações na espirometria e marcadores de inflamação brônquica.	21
Figura 8 - Distribuição dos valores de EBT, por grupo.	22
Figura 9 - Distribuição dos valores de EBT na visita 1, tendo em conta o grau de controlo da asma.....	25
Figura 10 - Distribuição dos valores de EBT na visita 2, tendo em conta o grau de controlo da asma.....	25

CAPITULO I - INTRODUÇÃO

1. A asma brônquica

A definição de asma tem sofrido alterações nos últimos anos, e abrange hoje sentido mais lato, sendo considerada, segundo o documento mais recente da *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2016), uma doença heterogénea, de etiologia multifatorial, caracterizada por uma inflamação crónica das vias aéreas, com estreitamento ou obstrução brônquica. Clinicamente apresenta sinais e sintomas como sibilos, dificuldade respiratória, opressão torácica e tosse que varia no tempo e na intensidade, bem como, na variabilidade da limitação ao débito respiratório (obstrução brônquica reversível)¹.

A asma é uma patologia com prevalência crescente, que afetará mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo². A elevada prevalência da asma parece estar relacionada com os novos estilos de vida, nomeadamente, com o sedentarismo, o aumento da poluição atmosférica, o consumo de tabaco, a poluição *indoor*, as alterações no regimes alimentares e a obesidade³.

Recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS), realizou o *World Health Survey*, o maior estudo de monitorização de asma em adultos à escala global. A Europa apresentou taxas de prevalência da ordem dos 5,3% de asma clinicamente diagnosticada e com 49,6% dos indivíduos entrevistados a reportar sibilância⁴.

Em Portugal, segundo o estudo realizado em 1996 da *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS)⁵, a prevalência de asma é de 6% da nossa população. Em 2010, realizou-se o inquérito nacional sobre asma (INAsma), numa colaboração entre a Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica e a Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Este inquérito pretendeu avaliar a prevalência de asma no país e estimar a proporção de doentes com asma controlada. Neste estudo, 10,5% dos entrevistados referiram já ter tido asma alguma vez na vida e 6,8% mantinham sintomas^{6,7}.

Entre os fatores que poderão desencadear o aparecimento de sintomatologia, encontram-se o exercício físico, a exposição a alérgenos ou a outros irritantes, alterações climatéricas ou infeções virais⁸.

Os fatores que influenciam, tanto o aparecimento como o desenvolvimento da doença, podem ser intrínsecos ou extrínsecos ao indivíduo. De entre os fatores intrínsecos ao indivíduo, destacam-se a existência de genes que comprovadamente predis põem à atopia e à hiperreatividade brônquica, a obesidade e o sexo. Nos fatores extrínsecos, salientam-se os alérgenos domésticos, a exposição ocupacional, as infeções virais, o tabagismo passivo ou ativo, a alimentação e a poluição *indoor* e *outdoor*⁸.

A atopia é considerada na presença de asma, rinite ou eczema atópico. É uma condição em que se confirma a sensibilização a um alérgeno⁹.

A “marcha alérgica”, como vem ilustrada na Figura 1, consiste no desenvolvimento de eczema atópico na primeira infância, com o subsequente aparecimento de rinite alérgica e/ou asma, ao longo do desenvolvimento da criança^{10,11}.

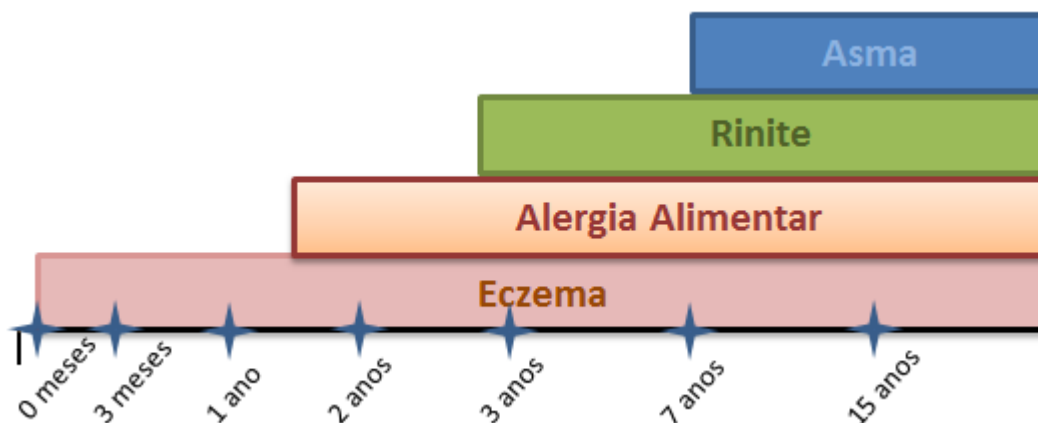


Figura 1 - A marcha atópica: evolução das doenças alérgicas, do nascimento à adolescência.

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento da asma está relacionado com a sensibilização a alérgenos inalantes domésticos¹². Contudo, o contacto com animais domésticos e o ambiente rural durante a infância parecem ser elementos protetores em relação à sensibilização atópica¹³. Finalmente, encontramos ainda a exposição a poluentes interiores e exteriores, como estando associados ao desenvolvimento de doenças atópicas¹⁴.

Fatores como a obesidade, o sedentarismo, as dietas ricas em *fast food* e pouco consumo de frutas e vegetais são também apontados como de risco acrescido para asma e para as suas manifestações, com a dieta mediterrânea a associar-se a uma redução na prevalência desta doença¹⁵.

Para além da asma alérgica, está também descrita a asma não-alérgica, a asma de manifestação tardia, a asma com limitação fixa do volume de ar e a asma associada à obesidade¹⁶. Os mecanismos subjacentes às formas não alérgicas não estão ainda bem definidos, apesar de as alterações inflamatórias serem similares nas diversas formas de asma¹⁰.

2. O processo inflamatório na asma

A componente inflamatória da asma assenta no papel fundamental de múltiplas células e mediadores inflamatórios, dos quais os mastócitos, os eosinófilos e os neutrófilos desempenham o principal papel¹⁷.

O processo inflamatório na asma comporta três fases distintas: a inflamação aguda, a inflamação crónica e a remodelação (*remodeling*) das vias aéreas. A fase aguda, que leva à broncoconstrição (à obstrução das vias aéreas), é responsável pela ativação dos mastócitos, que libertam as citocinas pró-inflamatórias, e mediadores. Na fase crónica, intervêm os linfócitos Th2, os macrófagos e há o recrutamento e a desgranulação de eosinófilos¹⁸.

O aumento da proliferação celular, decorrente da inflamação crónica, para além da obstrução à passagem do ar, aumenta a hiperreatividade brônquica. Devido a estas alterações inflamatórias, pode ocorrer a remodelação das vias aéreas, ou seja, alterações irreversíveis no calibre das vias aéreas, que é traduzido por uma obstrução brônquica fixa ao invés de reversível, quando testada com um fármaco broncodilatador¹⁹.

A evolução da doença decorre, conforme é descrita na sua definição, de forma intermitente, com períodos de agudização e outros de remissão²⁰.

3. O controlo da asma

De acordo com o GINA (2016), a asma deve classificar-se de acordo com o seu nível de controlo^{8,21}. Para a classificação do controlo da asma, deve ser tido em conta a sintomatologia e os fatores associados com o risco futuro de exacerbações.

Para determinar o nível de controlo de sintomas da asma, existem diversos questionários. Salientam-se o *Asthma Control Test* (ACT), o *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT), o *Asthma Control Questionnaire*, o *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* (ATAQ) ou o Controlo da Asma e Rinite Alérgica Teste (CARAT)^{22,23}.

Os critérios de controlo sintomático propostos pelo GINA (2016), descritos na Tabela 1, associam-se com o ACT.

O diagnóstico clínico, a avaliação da gravidade da doença e o seu seguimento são fundamentais para melhorar os níveis de controlo da asma, através de soluções terapêuticas otimizadas²².

Tabela 1 - Classificação da asma de acordo com os níveis de controlo sintomáticos do GINA²².

Caraterísticas	Controlada	Parcialmente controlada (qualquer item presente em qualquer semana)	Não controlada
Sintomas diários	≤2 vezes/semana	>2 vezes/semana	Três ou mais caraterísticas da asma parcialmente controlada presentes em qualquer semana
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer limitação nas últimas 4 semanas	
Sintomas noturnos/despertares	Nenhum	Pelo menos uma noite nas últimas 4 semanas	
Necessidade de medicação de alívio	≤2 vezes/semana	>2 vezes/semana	

4. Meios de diagnóstico

4.1. Provas de função respiratória

As provas de função respiratória são exames padronizados e com recomendações internacionais bem definidas²⁴, que permitem acompanhar os vários estádios da doença. Estas provas, são, sobretudo, utilizadas na confirmação do diagnóstico e na avaliação da eficácia da terapêutica, possuindo também valor prognóstico^{8,25}.

A espirometria permite objetivar a quantidade máxima de ar que é possível inspirar e expirar, bem como, determinar o tempo que demora a expiração. Na prática clínica, permite detetar uma alteração ventilatória e a variação da limitação ao débito aéreo²².

A broncomotricidade das vias aéreas pode ser objetivada através de uma prova de reversibilidade brônquica, que consiste na avaliação dos parâmetros espirométricos antes e após a inalação de um broncodilatador de ação rápida²². Para objetivar a variabilidade das vias aéreas, a medição ambulatoria do débito expiratório máximo (PEF), é uma ferramenta útil²⁶. Este procedimento permite uma medição do débito expiratório máximo forçado instantâneo, em dois períodos do dia (manhã e noite), para perceber se existe variabilidade diurna das vias aéreas^{27,28}.

A monitorização do PEF apresenta como limitações, o indivíduo ter de realizar duas medições diárias, sem supervisão. A má técnica expiratória ou o esquecimento de medições comprometem a aferição de resultados²⁹.

Apesar das provas de função respiratória serem importantes no diagnóstico e caracterização da obstrução brônquica, sabe-se que a inflamação das vias aéreas precede a obstrução²⁰.

4.2. Medição da fração exalada do óxido nítrico (FeNO)

Nos últimos anos, tem-se dado uma grande ênfase ao papel da inflamação na asma brônquica, fruto da melhor compreensão das suas bases fisiopatológicas. O estudo da inflamação brônquica, através de métodos não invasivos, é considerado de extrema importância para a avaliação da asma³⁰. De entre os diversos métodos, salientam-se, o estudo da eosinofilia no sangue periférico, a medição de leucotrienos no sangue e na urina, o estudo da expetoração induzida, as provas de provocação brônquica com metacolina, o estudo do condensado brônquico no ar expirado e a medição da fração exalada de óxido nítrico (FeNO)^{31,32}.

Os biomarcadores na asma estão na vanguarda do diagnóstico, sendo a fração exalada de óxido nítrico (FeNO) uma técnica acessível aos laboratórios de função respiratória. Esta técnica é de simples execução, não invasiva, reproduzível e exequível tanto em crianças como em adultos³³. Esta técnica acrescenta valor às provas de função respiratória, uma vez que permitir medir os níveis de inflamação eosinofílica, que precede a obstrução das vias aéreas (mensurável nas provas de função respiratória), e ainda permite acompanhar a resposta terapêutica a corticosteroides³³.

Vários estudos comprovaram que as medições de FeNO são influenciadas por inúmeros fatores externos, tais como uma dieta rica em nitratos (alface, espinafres, brócolos) que faz aumentar os níveis de NO³⁴, a ingestão de álcool³⁵ e o consumo de tabaco levam a uma diminuição da FeNO³⁶.

Outros fatores que influenciam a FeNO são os exames funcionais respiratórios, em particular, as manobras expiratórias forçadas para a obtenção de uma espirometria, bem como, os testes de provocação brônquica^{37,38}. Estes procedimentos podem condicionar uma diminuição transitória da FeNO³⁷.

Além da determinação da FeNO ser afetada por vários fatores, que podem limitar a sua utilização, sabe-se que esta técnica traduz apenas o grau de inflamação eosinofílica.

4.3. Medição da Temperatura do ar exalado (EBT)

A medição da temperatura corporal é utilizada como ferramenta de diagnóstico e prognóstico nas doenças em que ocorre um aumento da temperatura basal³⁹.

Segundo Cornelius Celsus, os sinais cardinais de um processo inflamatório são a dor, o tumor, o rubor e o calor. Assim sendo, tendo em conta que, por definição, a asma é uma inflamação crónica das vias aéreas, é esperado que o tecido inflamado liberte calor, fazendo elevar a temperatura do ar exalado (EBT)⁴⁰.

Vários estudos demonstraram uma ausência de associação entre a temperatura exalada e a temperatura corporal avaliada na axila e no tímpano (Fig. 2), o que sugere a existência de mecanismos fisiológicos diferentes na termorregulação⁴¹.

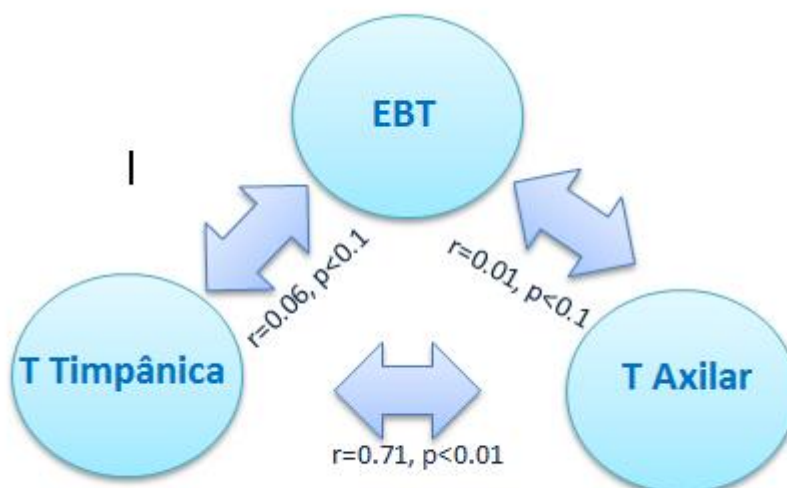


Figura 2 - A ausência de correlação entre a temperatura exalada e a temperatura corporal avaliada na axila e no tímpano sugerem mecanismos fisiológicos diferentes (adaptado de Popov TA e colaboradores)⁴¹.

Durante a passagem pelas vias aéreas, o ar é aquecido e humidificado, ocorrendo transferência de energia do organismo para o ar inalado⁴². No decurso do processo inflamatório, as modificações na vascularização do epitélio brônquico podem condicionar uma alteração na temperatura do ar exalado⁴². O aumento da vascularização deve-se ao elevado número de vasos sanguíneos, em associação com fenómenos de angiogénese, e ao contributo de mediadores responsáveis pela vasodilatação, tais como a histamina, a bradicinina e o óxido nítrico⁴².

O aumento da temperatura brônquica existe, independentemente, do fenótipo de asma, podendo a EBT estar aumentada na inflamação neutrofílica, sendo esta a responsável por asmas mais graves e mais refratárias à terapêutica com corticoesteróides⁴¹.

A avaliação da EBT poderá assim constituir uma forma interessante de avaliação da inflamação brônquica, dado tratar-se uma técnica não invasiva, portátil e de fácil execução.

O primeiro dispositivo portátil para a avaliação da EBT foi desenhado por Popov, baseado no princípio da acumulação de energia térmica do ar exalado num contentor estanque, com núcleo de metal, e com capacidade de acumular grandes temperaturas⁴³. O paciente expira continuamente para uma câmara térmica até que a temperatura do dissipador de calor atinja um *plateau*, indicando que se atingiu um equilíbrio térmico no circuito fechado.

Na Figura 4 está representado um exemplo de um gráfico de medição da EBT, onde se observa o aumento progressivo da temperatura exalada, até se atingir o *plateau*, que corresponde à temperatura do ar exalado.

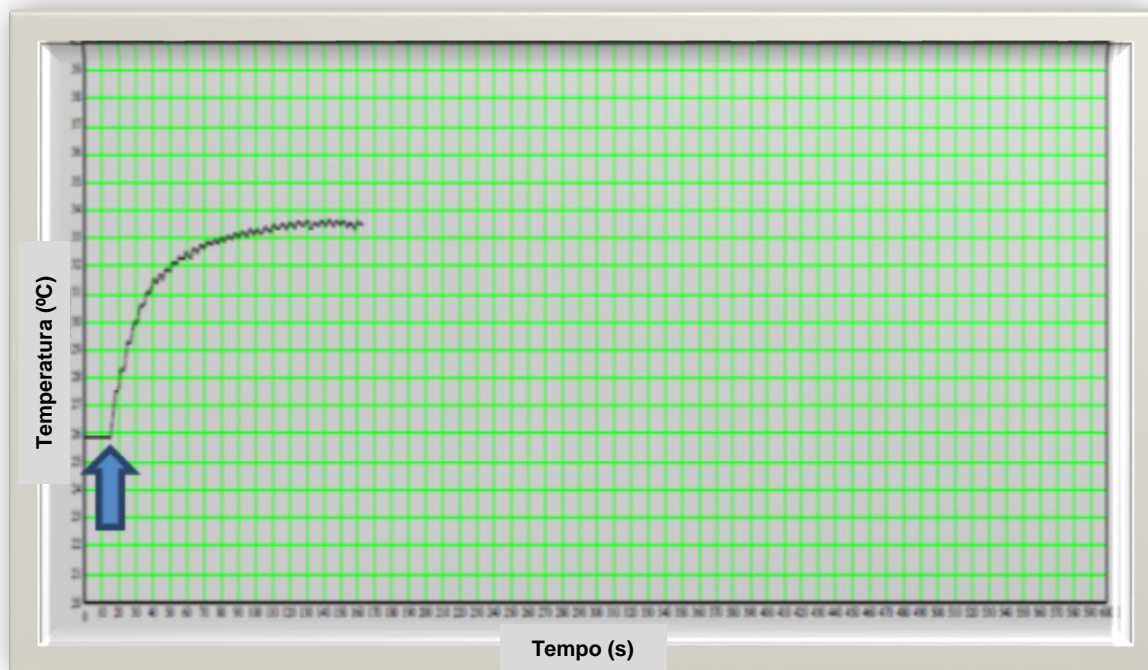


Figura 3 - Medição on-line da EBT. O eixo das ordenadas representa o tempo (segundos) e o eixo das abscissas a temperatura (graus Celsius). A seta indica o início da expiração, existindo um aumento gradual da EBT até se atingir um plateau, em que a temperatura se mantém constante⁴⁴.

Estudos conduzidos por Paredi (2002) compararam a EBT com a FeNO, concluindo que o aumento da EBT é preditivo de asma. Neste estudo, a EBT foi significativamente superior nos asmáticos, comparativamente com os indivíduos saudáveis ($p < 0,01$). Observou-se, também neste estudo, uma correlação positiva ($r = 0,65$; $p = 0,034$) entre medições de EBT e FeNO⁴⁵. O mesmo autor concluiu que a EBT pode aumentar mais de 1,2 graus, antes de uma exacerbação de asma⁴⁵.

Diversos estudos sugeriram que a medição da EBT pode ser um excelente método, para avaliar o grau de inflamação das vias aéreas e a resposta a uma terapêutica anti-inflamatória^{30,44,46,47}.

Num estudo comparativo, entre indivíduos asmáticos e saudáveis, a EBT foi significativamente mais elevada nos asmáticos. Neste mesmo estudo, foi encontrada uma associação positiva entre a EBT e a FeNO⁴⁸.

Xepapadaki e colaboradores⁴⁹ avaliaram a EBT em crianças asmáticas, com e sem infecções virais, e concluíram que a EBT aumenta no início de uma exacerbação da asma vírus-induzida, sugerindo que a EBT possa ser um biomarcador de inflamação brônquica neste fenótipo de asma.

Mesmo num contexto muito específico, como o caso de broncoconstrição induzida pelo exercício físico (BIE), o papel da EBT pode ser relevante. Peroni e colaboradores avaliaram a EBT, antes e após teste de exercício, e verificaram existir uma correlação positiva, entre a diminuição do volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV₁) após esforço e o aumento da temperatura do ar exalado⁵⁰.

Noutro estudo, no mesmo contexto (BIE), os autores verificaram que a EBT após exercício se eleva tanto em asmáticos como em saudáveis, contudo, a EBT dos asmáticos, que tiveram uma diminuição significativa do FEV₁ (< 10%), permaneceu aumentada, ao contrário do que aconteceu nos controlos, sugerindo uma resposta vascular diferente em ambos os grupos⁵¹.

Outros investigadores sugeriram que a EBT, para além de permitir distinguir indivíduos asmáticos dos saudáveis, se associa com o grau de controlo da asma e com o seu grau de inflamação³⁰.

Alguns estudos propõem que a EBT possa não só ser um biomarcador inflamatório da asma, mas também um biomarcador da proliferação microvascular da mucosa brônquica, sendo esta uma das principais características da remodelação das vias aéreas na asma^{42,52}.

No que respeita à avaliação da remodelação das vias aéreas, é de particular interesse, o estudo de Piacentini e colaboradores, realizado em 26 crianças com asma ligeira a moderada. Estes autores avaliaram a EBT e compararam-na com os valores de metaloproteinase 9 (MMP9), uma enzima com propriedades de degradação da matriz celular, envolvida na remodelação dos tecidos das vias aérea. Neste estudo, observou-se uma forte associação entre a EBT e a MMP9 ($p = 0.005$)⁵².

Relativamente aos fatores que influenciam a medição da EBT, é referido a ingestão de alimentos, dado que as medições realizadas na primeira hora, após as refeições, mostraram valores aumentados de EBT⁵³.

Os hábitos tabágicos, também, influenciam as medições da EBT, uma vez que o aumento da circulação sanguínea nas vias aéreas e os subsequentes processos inflamatórios que daí advêm fazem aumentar a EBT^{54,55}.

Fármacos que modifiquem a vasculatura brônquica ou a geometria das vias aéreas devem ser tomados em consideração, uma vez que podem alterar a EBT. No entanto, conforme foi comprovado na investigação conduzida por Kralimarkova, a inalação de 400µg de salbutamol não modifica o valor medido da EBT⁵⁶.

A avaliação da EBT é uma área de estudo recente, de realização simples, rápida e de baixo custo, apontada como promissora na avaliação da inflamação da asma, com potencial de utilização na prática clínica.

A síntese de trabalhos referenciados nesta revisão bibliográfica está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Síntese de trabalhos referenciados.

Autores	Caraterísticas da Amostra	Associações com EBT	Fatores que afetam EBT
Kralimarkova, T.Z. ⁵⁵	41 fumadores 38 não fumadores	n.a.	EBT↑ fumadores em relação a EBT não fumadores
Kralimarkova, T.Z. ⁵³	11 não fumadores	n.a.	EBT ↑ após ingestão calórica
Barreto, M	298 crianças	Reprodutibilidade EBT (ICC = 0.94)	n.a.
Leonardi, S. ⁵⁷	40 asmáticos	Sem associação com FEV ₁	n.a.
Logie, K. ⁵⁸	60 crianças saudáveis	Capacidade vital lenta ($r = 0.44$; valor $p < 0.001$)	n.a.
Piacentini, G. ⁴⁷	52 crianças asmáticas	FeNO ($r = 0.46$; valor $p = 0.012$)	n.a.
Piacentini, G. ⁵²	26 crianças asmáticas	Metalloproteinase-9 ($r = 0.53$; valor $p = 0.005$)	n.a.
Svensson, H. ⁵¹	20 asmáticos 21 controlos	Correlação com broncoespamo induzido pelo exercício ($r = 0.31$, $p = 0.048$)	n.a.
Xepapadaki, P ⁴⁹	29 crianças asmáticas	Associação com exacerbação de asma vírus-induzida (valor $p = 0.032$)	n.a.
Garcia, G. ³⁰	100 asmáticos 50 saudáveis	Correlação com ACT (valor $p < 0.001$)	n.a.

n.a - Não aplicável.

CAPITULO II - METODOLOGIA

1. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar a aplicabilidade da temperatura do ar exalado (EBT) como biomarcador inflamatório na avaliação da asma.

Pretendeu-se estudar as seguintes hipóteses:

Hipótese 1:

Os asmáticos apresentam valores de EBT superiores a um grupo controlo.

Hipótese 2:

Os valores de EBT associam-se com as variáveis espirométricas (FEV_1).

Hipótese 3:

Os valores de EBT associam-se com a FeNO.

Hipótese 4:

Os valores de EBT associam-se com a variabilidade do PEF.

Hipótese 5:

Os valores de EBT associam-se com o controlo da asma.

2. Material e Métodos

2.1. Desenho de estudo

Com o fim de estudar as hipóteses apresentadas neste trabalho, o projeto foi submetido e aprovado pelo Conselho de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (Anexo I). O questionário de Fase I (Anexo II), bem como a folha de registos de dados (Anexo III) foram submetidos à aprovação do Conselho Nacional de Proteção de Dados.

Tratou-se de um estudo observacional, composto por duas Fases. Na Fase I, que decorreu de outubro a novembro de 2014, aplicou-se um questionário médico, que permitiu selecionar os alunos a incluir na Fase II.

Na Fase II, que decorreu de novembro de 2014 a abril de 2015, os alunos selecionados e que aceitaram participar, foram distribuídos por dois grupos: Grupo 1 (Asmáticos) e Grupo 0 (Grupo de Controlo). Esta fase teve uma componente transversal (para todos os participantes) e uma componente prospetiva (limitada ao grupo de doentes asmáticos) e incluiu duas Visitas para o Grupo 1 (com um intervalo de 15 dias entre a Visita 1 e a Visita 2) e uma Visita para o Grupo 0.

Após a inclusão de alunos da Faculdade Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (FCM) no grupo 0 e 1, foram-lhes explicados os objetivos deste projeto de investigação. Todos os participantes assinaram um consentimento informado (Anexo IV).

A identidade de todos os participantes foi mantida em anonimato. A cada voluntário foi atribuído um número (número a que correspondia o questionário de Fase I) e a este número foi associado um código alfanumérico.

O estudo da Fase II decorreu no Laboratório de Fisiopatologia Respiratória da FCM.

2.2. Critérios de inclusão e de exclusão

Para esta fase foram tidos em consideração, para cada grupo, os critérios de inclusão e de exclusão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Critérios de inclusão e exclusão utilizados no estudo.

Grupo Controlo (Grupo 0)		Grupo de Asmáticos (Grupo 1)	
Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Idade entre 17 - 25 anos; ▪ Inexistência de pieira nos últimos 12 meses ou de rinite, identificada através do questionário; ▪ Não fumadores; ▪ Não estarem sensibilizados a aeroalérgenos comuns 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecções das vias aéreas superiores ativas no dia do exame. ▪ Queixas sugestivas de infeção respiratória no dia do exame, como odinofagia, tosse com expectoração ou rinorreia fora do habitual ▪ Existência de febre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Idade entre 17 - 25 anos; ▪ Existência de pieira nos últimos 12 meses, identificada através de questionário; ▪ Não fumadores. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecções das vias aéreas superiores ativas no dia do exame. ▪ Ter efetuado nas 24 horas anteriores corticoterapia (inalada ou sistémica), montelucaste, broncodilatadores de longa ação (4 a 12 horas antes respetivamente).⁵⁹ ▪ Queixas sugestivas de infeção respiratória no dia do exame, como odinofagia, tosse com expectoração ou rinorreia fora do habitual ▪ Existência de febre ▪ Não ter recorrido a beta-2-agonistas de curta ação nas 12 horas anteriores

2.3. Plano do estudo

O diagrama do estudo é apresentado na Figura 4. Para o Grupo Controlo (Grupo 0), após assinatura do consentimento informado e verificação dos critérios de inclusão e exclusão, a visita única consistiu em realizar testes cutâneos por picada, avaliação da temperatura timpânica, medição da fração exalada no óxido nítrico, temperatura do ar exalado e espirometria com prova de broncodilatação.

Para o Grupo de Asmáticos (Grupo 1), após a assinatura do consentimento informado e verificação dos critérios de inclusão e exclusão, realizou-se, para além dos meios de diagnóstico realizados ao Grupo controlo, um questionário de avaliação da asma (*Asthma Control Test*, Anexo V) e a medição ambulatoria do PEF.

Na sequência desta primeira avaliação (Visita 1), foi agendada a Visita 2, 15 dias após a primeira visita. Na Visita 2, com exceção dos testes cutâneos, os doentes repetiram todos os exames da Visita 1.

Para as visitas foi pedido aos participantes que tivessem pelo menos uma hora de jejum e que na véspera e dia das visitas cumprissem uma dieta pobre em nitratos.

No Grupo 1 foi solicitado aos participantes que suspendessem o tratamento de manutenção da asma, no caso da corticoterapia (inalada ou sistémica). No caso de tratamento com montelucaste e broncodilatadores de longa ação, solicitou-se a sua suspensão por 4 a 12 horas, respetivamente⁵⁹.

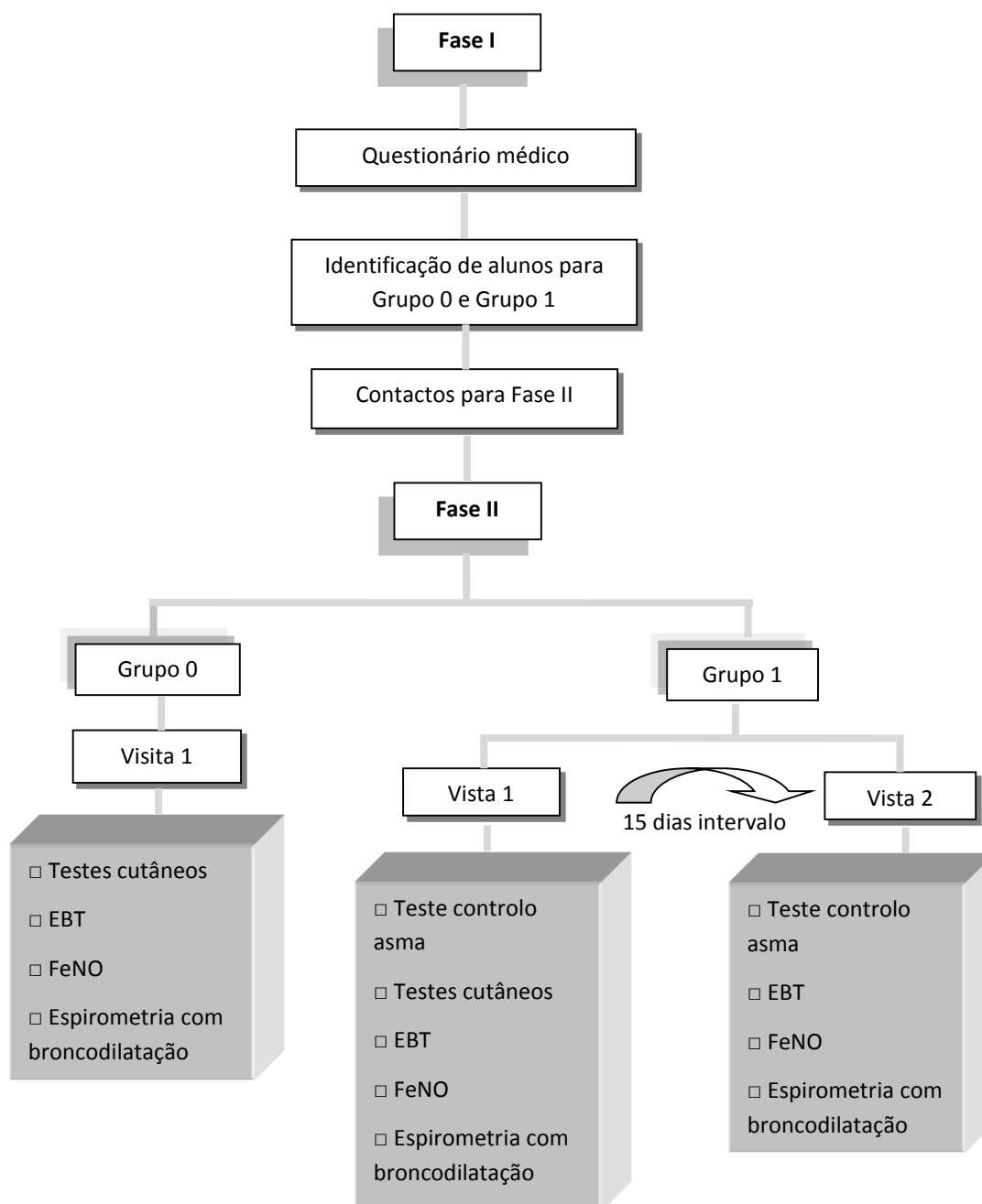


Figura 4 - Diagrama do estudo realizado.

2.4. Instrumentos de avaliação

2.4.1. Questionários

Na Fase I foi aplicado um questionário com perguntas extraídas do questionário ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*)⁶⁰.

Os alunos que responderam positivamente às questões: “Teve alguma vez pieira (silvos no peito) nos últimos 12 meses?”; “Já algum médico lhe disse que tinha asma”; e negativamente à questão:

“Fuma cigarros atualmente?” foram convidados a participar no Grupo I (Asmáticos) da Fase II do estudo.

Na Fase II, foi aplicado ao Grupo de Asmáticos o questionário ACT, um questionário de auto-avaliação quantitativa, simples e rápido que avalia o grau de controlo dos doentes. O ACT é um questionário composto por cinco perguntas, cada uma pontuada de 1 a 5, permitindo obter uma pontuação global que pode variar entre 5 e 25 pontos. A pontuação deste questionário permite classificar o grau de controlo da asma nas últimas 4 semanas, em que um score <20 traduz asma não controlada.

2.4.2. Estudo da função Respiratória

2.4.2.1. Espirometria

As espirometrias foram realizadas com um aparelho Vitalograph Compact® (Vitalograph, Ennis, Irlanda). Os parâmetros registados foram: o volume expiratório máximo forçado no primeiro segundo (FEV₁), a capacidade vital forçada (FVC), a razão entre ambas (FEV₁/FVC) e os débitos expiratórios médios (MMEF₂₅₋₇₅).

Foi efetuada uma espirometria para a avaliação basal das vias aéreas, seguida de prova de broncodilatação, na qual se administrou um beta-2 agonista de curta ação (salbutamol), em câmara expansora, na dose de 400 microgramas. A prova de broncodilatação considerou-se positiva se ocorrer um aumento do FEV₁, em relação ao seu valor basal, superior a 12% e um aumento volumétrico de pelo menos 200 mL.⁶¹ O exame foi efetuado de acordo com as recomendações internacionais da *American Thoracic Society/ European Respiratory Society* de 2005⁵⁹.

As equações de referência utilizadas foram as indicadas no terceiro *Nacional Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)⁶². Foram utilizados filtros bacterianos descartáveis para cada participante.

2.4.2.2. Peak Expiratory Flow

A medição do *peak expiratory flow* (PEF), também designado como débito expiratório máximo instantâneo, permite caracterizar a variabilidade das vias aéreas ao longo do tempo. A determinação deste parâmetro só foi realizada no grupo dos doentes asmáticos.

Para o efeito, utilizou-se um aparelho de medição electrónico Piko® (Quiromed, Valência, Espanha), que registou as medições matinais e vespertinas, durante um período de 15 dias. Para cada uma das medições, foram solicitadas três tentativas. A medição da manhã era realizada logo após levantar, e a da noite, ao deitar, antes da toma da medicação habitual para a asma.

Pela medição do PEF, calculou-se a variabilidade diurna (VD) para cada um dos dias e média da variabilidade do PEF, que consistiu na média das VD nos diversos dias de medição.

A variabilidade diurna é calculada através da seguinte fórmula:

$$VD = \frac{PEF_{\text{noite}} - PEF_{\text{manhã}}}{0,5 \times (PEF_{\text{noite}} - PEF_{\text{manhã}})}$$

2.4.3. Estudo Inflamação

2.4.3.1. Fração exalada do óxido nítrico (FeNO)

As determinações foram realizadas num analisador NObreath[®] (Bedfont, Kent, Reino Unido), de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*.

Segundo as recomendações⁶³, é possível classificar no adulto a inflamação eosinofílica (Tabela 4), de acordo com as seguintes concentrações de FeNO_{0.05}.

Tabela 4 - Classificação da inflamação eosinofílica em adultos³³.

5-25 ppb (Normal)	Inflamação eosinofílica improvável
25-50 ppb (aumentado)	Inflamação eosinofílica moderada
50 ppb (elevado)	Inflamação eosinofílica significativa

2.4.3.2. Temperatura do ar exalado (EBT)

A avaliação da temperatura no ar exalado foi realizada através de um aparelho portátil, X-halo[®] (Delmédica, Singapura). Esta avaliação consiste na medição da temperatura do ar expirado, através de um dispositivo, em que o paciente inala pelo nariz e expira pela boca, para um reservatório térmico. Cada expiração aumenta a temperatura no reservatório até se atingir um equilíbrio térmico. Ao estabilizar a temperatura, esta é automaticamente registada pelo sensor do aparelho.

As medições foram efetuadas sempre à mesma hora do dia (devido à existência de eventual variação circadiana), pelo menos uma hora depois das refeições. A temperatura ambiente deve oscilar entre os 19 e 24 °C.

2.4.4. Outros exames realizados

2.4.4.1. Testes cutâneos por prick

Foram realizados testes com lancetas descartáveis com os seguintes extratos comerciais: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Lepidoglyphus destructor*, epitélio de cão, epitélio de gato, mistura de gramíneas, pólen de parietária, oliveira e alternária. Considerou-se como teste positivo uma pápula com diâmetro médio superior a 3 mm.

2.4.4.2. Temperatura timpânica

O termómetro timpânico por infravermelhos, utilizado foi o Comfort Quick, Chicco® (Artsana, Itália).

Este termómetro detecta e avalia os raios infravermelhos emitidos pela membrana do tímpano e tecidos adjacentes, convertendo essa avaliação na temperatura equivalente à temperatura oral em segundos.

2.5. Análise estatística

2.5.1. Procedimentos de análise dos dados

A análise dos dados foi obtida por estatística descritiva e inferencial. Tendo em consideração o cumprimento dos critérios necessários para a realização de testes de hipóteses paramétricos, conclui-se que a amostra não apresentava uma distribuição normal. Assim, foram utilizados os seguintes testes não-paramétricos: Coeficiente de Correlação de *Spearman*, o teste de *Mann-Withney* e o teste de *Wilcoxon*.

O Coeficiente de Correlação de *Spearman* é uma medida de associação não paramétrica entre duas variáveis. Este coeficiente é obtido através da substituição dos valores das observações pelas respectivas ordens. As medidas de associação quantificam a intensidade e a direção da associação entre duas variáveis⁶⁴.

O Teste de *Mann-Withney* é o teste não-paramétrico adequado para comparar as funções de distribuição de uma variável, medida em duas amostras independentes⁶⁴.

Na análise de dados emparelhados, foi utilizado o teste de *Wilcoxon*.

Considerou-se como nível de significância $\alpha = 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*; SPSS Inc, Chicago, IL) versão 23.0, para Windows.

CAPITULO III - RESULTADOS

1. Descrição da amostra

Conforme apresentado na Figura 5, a amostra total ($n = 49$) foi constituída por um grupo de participantes asmáticos ($n = 24$; 49%) e um grupo de participantes saudáveis ($n = 25$; 51%). Podemos ainda verificar na Figura 6 que a maioria dos participantes era do sexo feminino ($n = 33$; 67%). A distribuição por sexo em cada um dos grupos considerados é muito semelhante (68% do sexo feminino, no caso do grupo de participantes saudáveis *versus* 67% do sexo feminino, no caso do grupo de participantes asmáticos).

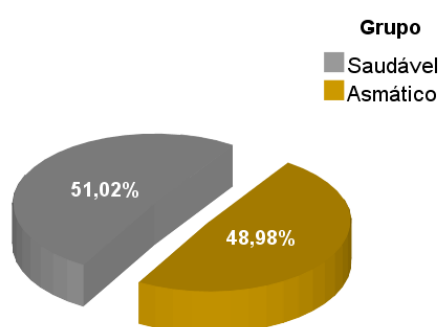


Figura 5 - Frequência de participantes por Grupo.

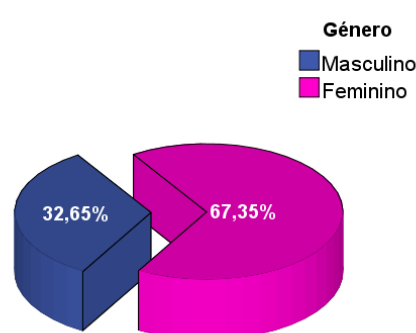


Figura 6 - Frequência de participantes por Género.

A média de idades da amostra total foi de 20,0 anos ($DP = 1,6$) anos, com um intervalo de idades compreendido entre 18 e 25 anos. A média de idades não diferiu significativamente entre indivíduos do grupo de asmáticos e do grupo controlo (média= 20,3, $DP = 1,6$ *versus* média = 19,8, $DP = 1,7$).

Na tabela 5 apresentam-se os dados de caracterização da amostra relativamente à idade, tendo em conta o género. Os participantes do sexo masculino apresentaram uma média de idades de 19,7 anos ($DP = 1,2$) e os participantes do sexo feminino apresentaram uma média de idades de 20,2 anos ($DP = 1,8$).

Tabela 5 - Caracterização da amostra relativamente à idade, tendo em conta o sexo.

	Média	DP
Masculino (n=16)	19,7	1,2
Feminino (n=13)	20,2	1,8

Com o objetivo de explorar uma eventual associação entre os valores de EBT e algumas das características individuais dos participantes (idade, peso e altura) foi calculado o coeficiente de correlação. Os resultados obtidos indicaram não existir uma correlação estatisticamente significativa em nenhum dos casos analisados (idade: $r = 0,274$, valor $p > 0,05$; peso: $r = 0,143$, valor $p > 0,05$; altura: $r = -0,016$, valor $p > 0,05$).

2. Apresentação de resultados

2.1. Fase I

No que respeita à Fase I, foram distribuídos 551 questionários (Anexo I) pelos alunos do primeiro (286 alunos) e do segundo ano (265 alunos) do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, tendo a taxa de resposta sido de 63% (346 questionários devolvidos).

Dos questionários devolvidos, excluíram-se 7, por o consentimento informado não estar assinado, e 24, por preenchimento incompleto. Dos 315 questionários devidamente respondidos, 194 alunos manifestaram interesse em participar na segunda fase do estudo, dos quais 36 responderam positivamente à questão “Já algum médico lhe disse que tem asma” e, dois, sem diagnóstico médico de asma, que responderam afirmativamente “Teve alguma vez pieira (silvos no peito) nos últimos 12 meses” ($n = 38$). Contudo, 6 alunos foram excluídos, por serem fumadores ativos (critério de exclusão), e outro aluno, por ultrapassar a faixa etária pretendida.

Os 31 alunos considerados potenciais candidatos ao Grupo I (AB), foram convidados telefonicamente a participar na Fase II, depois de lhes terem sido explicados os objetivos e a forma como iria decorrer a investigação. Dos alunos contactados, 24 aceitaram integrar a Fase II.

Foram, ainda, seleccionados de forma aleatória simples, um grupo de alunos ($n=30$), que responderam negativamente à questão “fuma cigarros atualmente?”, no sentido de integrarem o grupo controlo.

Destes 30 alunos, cinco foram excluídos após a avaliação inicial da Fase II, por estarem sensibilizados a aerolígenos comuns ($n=25$).

Os resultados do questionário da Fase I encontram-se descritos na Tabela 6.

Tabela 6 - Resultados do questionário da Fase I (frequência de respostas afirmativas para cada uma das questões).

	n=315
Sexo	F (65%); M (35%)
Costuma ter tosse habitualmente?	11%
Já alguma vez teve um ataque de pieira (silvos no peito) que o tenha feito sentir dificuldade em respirar?	31%
Teve alguma vez pieira (silvos no peito) nos últimos 12 meses?	12%
Nos últimos 12 meses, alguma vez sentiu pieira no peito durante ou depois de fazer exercício?	17%
Já algum médico lhe disse que tinha asma?	11%
Ainda tem asma?	6%
Já algum médico lhe disse que tinha rinite alérgica?	21%
Já alguma vez fumou cigarros (fumar pelo menos um cigarro por dia durante um ano)?	23%
Fuma cigarros atualmente?	16%

2.2. Fase II

A descrição estatística do grupo de asmáticos, comparando a 1ª e a 2ª visita, relativa a alguns dos parâmetro medidos é apresentada na Tabela 7. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os valores apresentados por cada sujeito entre a 1ª e a 2ª visita, em nenhum dos parâmetros avaliados ($p > 0,05$), pelo que nas análises de dados se decidiu utilizar os valores relativos à 1ª visita, no caso do grupo dos asmáticos.

Tabela 7 - Medianas e intervalos interquartis dos parâmetros estudados, para o grupo dos asmáticos, por visita.

	Visita				Valor <i>p</i>
	1 ^a		2 ^a		
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
EBT (°C)	34,36	0,63	34,54	0,66	0,951
FEV ₁ (L)	3,48	0,86	3,33	0,78	0,821
FEV ₁ (%)	99,00	18,75	100,20	22,75	0,820
FEV ₁ /FVC (%)	87,40	8,18	87,69	9,42	0,445
FVC (L)	4,20	1,03	4,15	1,08	0,861
FVC (%)	99,00	20,00	100,50	10,75	0,877
FeNO (ppb)	28,50	43,50	34,00	42,00	0,910
TT (°C)	36,30	1,18	36,20	0,63	0,408
ACT	23,50	4,00	22,50	6,00	0,785

Na Tabela 8 é apresentada a análise descritiva dos dois grupos estudados, tendo em conta a 1^a visita, relativamente a alguns dos parâmetro medidos.

Tabela 8 - Medianas e intervalos interquartis dos parâmetros estudados, por grupo.

	Grupo				Valor <i>p</i>
	Saudável (n = 25)		Asmático (n = 24)		
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
EBT (°C)	34,32	0,58	34,36	0,63	0,368
FEV ₁ (L)	3,58	1,00	3,48	0,86	0,490
FEV ₁ (%)	96,50	14,33	99,00	18,75	0,960
FEV ₁ /FVC (%)	87,67	8,78	87,40	8,18	0,162
FVC (L)	4,12	1,06	4,20	1,03	0,749
FVC (%)	99,50	13,50	99,00	20,00	0,555
FeNO (ppb)	7,50	10,75	28,50	43,50	<0,001
TT (°C)	35,85	0,67	36,30	1,18	0,027
Tamb (°C)	22,85	1,38	21,90	0,93	<0,001

Da análise dos resultados verifica-se que, no geral, os valores não diferem entre os dois grupos, exceto nas variáveis relativas à medição do FeNO, TT e Tamb, onde se obtiveram diferenças estatisticamente significativas. O grupo de asmáticos apresentou valores significativamente superiores de FeNO e de temperatura timpânica. É de referir que também se verificaram diferenças estatísticas, no que diz respeito à temperatura ambiente da sala onde se realizaram

as medições (Tamb), que terá sido ligeiramente superior, no caso do grupo de participantes saudáveis.

Na Figura 7 estão representadas a frequência de asmáticos com alterações ventilatórias obstrutivas identificadas por espirometria e a frequência de asmáticos com valores de FeNO, indicadores de inflamação eosinofílica.

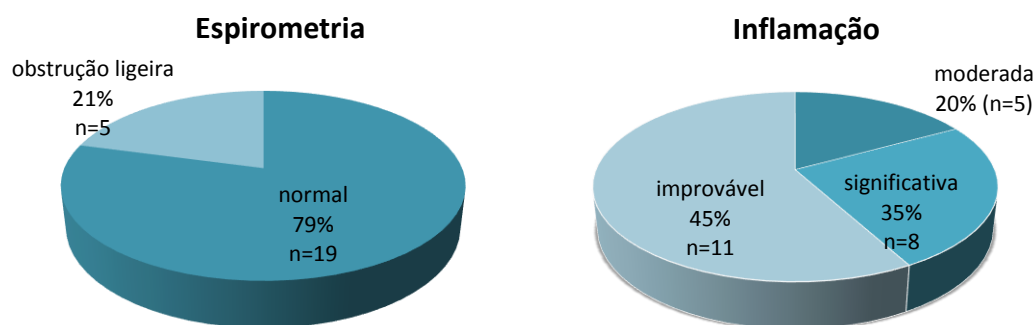


Figura 7 - Frequência de asmáticos com alterações na espirometria e marcadores de inflamação brônquica.

3. Teste das hipóteses em estudo

3.1. Hipótese 1: Os asmáticos apresentam valores de EBT superiores a um grupo controlo

Na Tabela 9 é apresentada a análise descritiva dos dois grupos considerados, relativamente aos valores de EBT, e na Figura 8, a distribuição dos valores de EBT, em cada grupo.

Tabela 9 - Mínimo, Máximo e Mediana de EBT por grupo.

	Mediana	Mínimo	Máximo
Grupo de controlo	34,32	28,59	35,26
Grupo de asmáticos	34,36	32,08	35,85

($p = 0,368$)

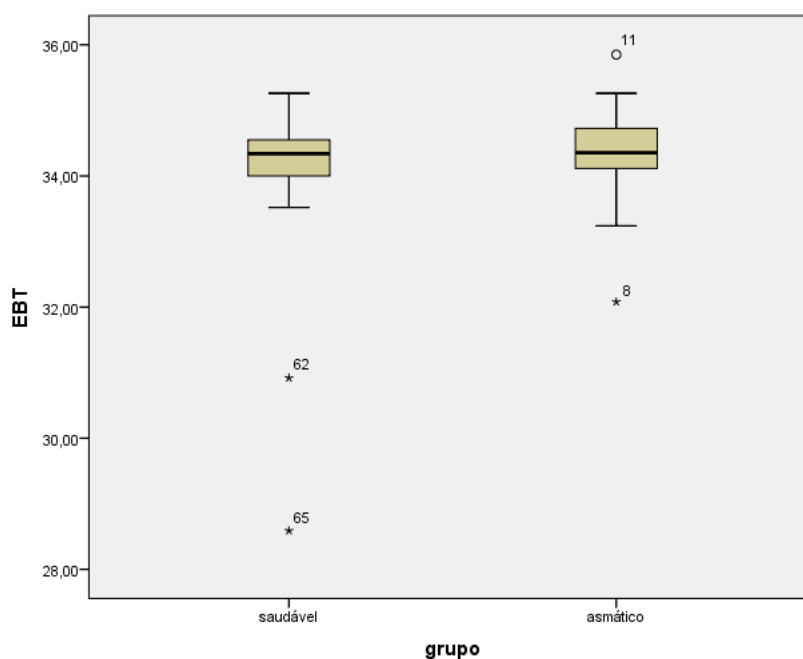


Figura 8 - Distribuição dos valores de EBT, por grupo.

Da análise da Tabela 9, verifica-se que os valores de EBT são semelhantes entre os dois grupos. É possível observar que, apesar de o grupo controlo apresentar um valor mínimo de EBT inferior ao grupo de asmáticos (mínimo = 28,59 *versus* 32,08), esses valores correspondem a indivíduos que se afastam muito dos valores da restante amostra, correspondendo a *outliers*.

Com base nos resultados obtidos, não é possível confirmar esta hipótese de investigação.

3.2. Correlação entre os valores de EBT e as variáveis em estudo

Com o objetivo de testar as hipóteses 2 a 5, foi calculado o coeficiente de correlação de *Spearman*, entre os valores de EBT e o conjunto das variáveis em estudo, para a amostra total (Tabela 10) e para cada grupo em separado (Tabelas 11 e 12).

Tabela 10 - Coeficientes de correlação de *Spearman* entre as variáveis em estudo para a amostra total.

	EBT	FENO
FeNO (ppb)	,033	
FVC (L)	,092	,017
FVC (%)	,010	-,124
FEV ₁ (L)	,097	-,083
FEV ₁ (%)	,246	-,108
FEV ₁ /FVC (%)	,167	-,157

Tabela 11 - Coeficientes de correlação de *Spearman* entre as variáveis em estudo para o grupo dos asmáticos.

	EBT	NO
FeNO (ppb)	,288	
ACT	,109	-,004
FVC (L)	,151	-,192
FVC (%)	,490*	-,309
FEV ₁ (L)	,146	-,205
FEV ₁ (%)	,440*	-,219
FEV ₁ /FVC (%)	,121	-,015
VPEF (%)	-,068	-,143

*Valor $p < 0,05$ Tabela 12 - Coeficientes de correlação de *Spearman* entre as variáveis em estudo para o grupo de controlo.

	EBT	NO
FeNO (ppb)	,269	
FVC (L)	-,006	,191
FVC (%)	-,488*	,146
FEV ₁ (L)	,061	,267
FEV ₁ (%)	-,007	,051
FEV ₁ /FVC	,227	,001
FEV ₁ /FVC LLN	-,268	,241

*Valor $p < 0,05$

3.3. Hipótese 2: Os valores de EBT associam-se com as variáveis espirométricas (FEV1)

Verifica-se que no caso da amostra global (Tabela 10) não existe nenhuma correlação estatisticamente significativa, entre o valor de EBT e as variáveis espirométricas em estudo. No entanto, considerando os grupos em separado, verifica-se que no caso do grupo de asmáticos (Tabela 11), os valores de EBT apresentam uma correlação positiva, estatisticamente significativa, com a %FVC ($r = 0,490$, valor $p < 0,05$) e a %FEV₁ ($r = 0,440$, $p < 0,05$), ou seja, quando os valores de EBT aumentam, também aumentam os valores de FVC e FEV₁ relativamente ao valor basal previsto. Por outro lado, em relação ao grupo de participantes saudáveis (Tabela 12) verifica-se que os valores de EBT apresentam uma correlação negativa, estatisticamente significativa, com a %FVC, ou seja, quando um aumenta o outro diminui ($r = -0,488$, $p < 0,05$).

Com base nos resultados obtidos, confirma-se a hipótese de investigação 2, ou seja, a EBT correlaciona-se com o aumento do FEV₁ e com a FVC.

3.4. Hipótese 3: Os valores de EBT associam-se com a fração exalada de óxido nítrico (FeNO)

Pela análise dos coeficientes de correlação (Tabelas 10 a 12), verifica-se que os valores de EBT não apresentam uma correlação estatisticamente significativa com os valores da fração exalada de óxido nítrico (FeNO), em nenhum dos grupos considerados, pelo que a hipótese 3 é rejeitada.

3.5. Hipótese 4: Os valores de EBT associam-se com a variabilidade do PEF

Pela análise da Tabela 11, verifica-se que os valores de EBT não apresentam uma correlação estatisticamente significativa com a variabilidade do PEF, pelo que a hipótese 4 é rejeitada.

3.6. Hipótese 5: Os valores de EBT associam-se com o controlo da asma

Na Tabela 13 são apresentados os valores médios de EBT, medidos em cada uma das visitas, tendo em conta o grau de controlo da asma (ACT): asma não controlada (score inferior a 20) e asma parcialmente ou totalmente controlada (score superior ou igual a 20), e nas Figuras 10 e 11 a respetiva distribuição. Verifica-se que em ambas as visitas, os valores de EBT não diferem significativamente. No entanto, é de referir que a amostra foi composta essencialmente por indivíduos asmáticos, parcialmente ou totalmente controlados (83% na primeira visita e 75% na segunda visita). Na visita 1, quatro participantes tinham um score ACT inferior a 20, e na segunda visita, foram 6 os participantes que tiveram score que traduzia asma não controlada. Por outro lado, pela análise da Tabela 11, verifica-se que os valores de EBT não apresentam uma correlação estatisticamente significativa com a classificação obtida no questionário de avaliação ACT, pelo que a hipótese 5 é rejeitada.

Tabela 13 - Valores de EBT (medianas e intervalos interquartis), medidos em cada uma das visitas, classificados de acordo com o grau de controlo da asma.

	ACT < 20	ACT ≥ 20	Valor <i>p</i>
Visita1	34,20 (1,32)	34,46 (0,63)	0,477
Visita 2	34,59 (1,19)	34,42 (0,61)	0,923

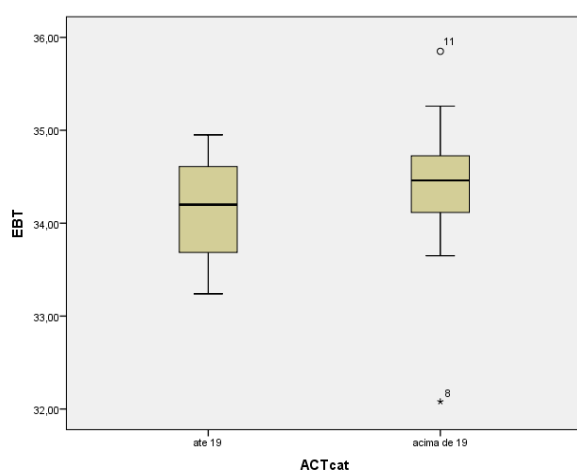


Figura 9 - Distribuição dos valores de EBT na visita 1, tendo em conta o grau de controlo da asma.

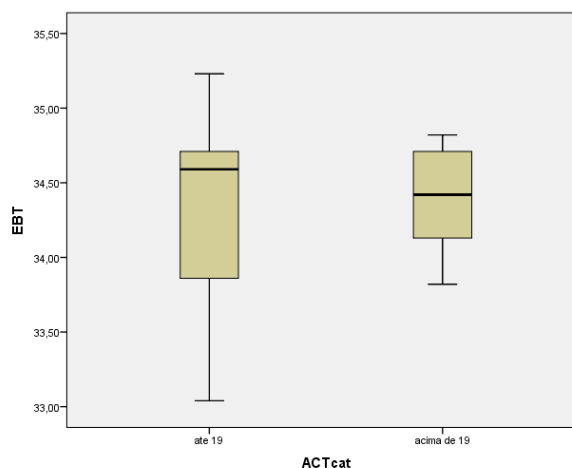


Figura 10 - Distribuição dos valores de EBT na visita 2, tendo em conta o grau de controlo da asma.

4. Síntese dos resultados

Com base na análise dos resultados obtidos, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas nos valores de EBT entre os dois grupos considerados, asmáticos e saudáveis (rejeição da hipótese 1).

Relativamente à hipótese 2, verifica-se que os valores de EBT se encontram associados às variáveis espirométricas, observando-se que no grupo de asmáticos, essa correlação é positiva com a %FVC e a %FEV₁, ou seja, quando os valores de EBT aumentam, também aumentam os valores de FVC e FEV₁, relativamente ao valor basal previsto. Pelo contrário, no grupo dos participantes saudáveis, verifica-se que os valores de EBT apresentam uma correlação negativa com a %FVC. Confirma-se assim a hipótese 2, de que os valores de EBT se associam com as variáveis espirométricas.

No que diz respeito à associação dos valores de EBT com todas as outras variáveis medidas, não se obteve qualquer correlação estatisticamente significativa com a amostra utilizada, rejeitando-se assim a hipótese 3 (associação com o valor da fração exalada de óxido nítrico), hipótese 4 (associação com a variabilidade do PEF) e hipótese 5 (associação com o controlo da asma).

CAPITULO IV - DISCUSSÃO

Neste trabalho pretendeu-se comparar uma amostra de asmáticos com um grupo de controlo, constituído por indivíduos sem história de asma, no sentido de avaliar a existência de eventuais diferenças entre as medições da temperatura do ar exalado. A amostra foi selecionada por conveniência, entre alunos da Faculdade de Ciências Médicas (população estudada), no sentido de melhor articular as visitas ao LFR da FCM.

Relativamente aos alunos incluídos na Fase I, 23% reportaram já terem fumado, pelo menos, uma vez no ano anterior e 16% eram fumadores no momento da aplicação do questionário.

Este valor vai de encontro ao inferido pelo Inquérito Nacional de Saúde de 2014, em que 15% dos jovens entre os 15 e os 24 anos eram fumadores⁶⁵.

Quando questionados sobre rinite alérgica, 21% dos alunos confirmaram a existência de diagnóstico médico. Este valor é próximo da prevalência estimada de rinite para a população portuguesa, que se situa nos 26%⁶⁶.

Relativamente à asma, 12% dos alunos reportaram sintomas de asma atual (pieira nos últimos 12 meses) e 11% referiram ter o diagnóstico de asma. Este valor é superior à prevalência de asma estimado para a população portuguesa, que se situa nos 6,8%⁷.

No presente trabalho, dos 31 asmáticos identificados por questionário, somente 24 participaram na segunda fase do estudo.

Na Fase II deste estudo, comparou-se um grupo de asmáticos com um grupo de indivíduos saudáveis. Relativamente ao grupo de asmáticos, pudemos constatar que 20,8% (n = 5) apresentava uma prova de função respiratória basal indicadora da existência de padrão obstrutivo das vias aéreas e 55% apresentava valores de FeNO compatíveis com inflamação eosinofílica. Estes dados vão ao encontro de que, apesar da função respiratória ser normal, pode existir um processo inflamatório subjacente^{67,68}.

Em todos os doentes com obstrução brônquica, esta era de grau ligeiro, de acordo com as recomendações da ATS/ERS (2005).⁶¹ Todos os asmáticos apresentavam asma clinicamente controlada.

Um dos objetivos do presente trabalho foi o de comparar os valores de EBT medidos em asmáticos com os obtidos num grupo controlo. De acordo com os resultados, não existiram diferenças significativas entre os dois grupos, pelo que a EBT não constituiu um bom método para discriminar indivíduos saudáveis de asmáticos clinicamente controlados.

Apesar de vários estudos reportarem o oposto^{30,48,49}, existem outros trabalhos publicados que vão ao encontro dos nossos resultados, e que colocam em questão o interesse do estudo da EBT. Cita-se, por exemplo, o trabalho de Crespo e colaboradores (2015), onde não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a EBT e outros parâmetros funcionais respiratórios e de inflamação brônquica⁶⁹.

Relativamente à hipótese referente à existência de uma associação dos valores de EBT com as variáveis espirométricas, quando o grupo de asmáticos foi estudado isoladamente, verificou-se que existia uma associação positiva significativa entre volumes pulmonares (FVC e FEV₁) e a EBT, sugerindo que nos asmáticos, quanto maior o volume pulmonar, maior será a EBT.

Esta associação positiva entre os valores da EBT e os volumes pulmonares foi anteriormente reportada por Logie e colaboradores (2011), num trabalho em que os valores medidos da capacidade vital lenta (SVC) influenciavam as medições de EBT⁵⁸. Segundo o mesmo autor, a associação entre a EBT e os volumes pulmonares pode estar diretamente relacionada com a dimensão dos pulmões⁵⁸. Outros trabalhos, concluíram não existir uma associação entre o FEV₁ e a EBT, à semelhança dos resultados do presente trabalho⁵⁷.

Relativamente à medição ambulatoria do PEF e da EBT, também não se encontrou uma associação significativa, ao contrário do que foi reportado por Popov e colaboradores (2010). Estes autores verificaram que, em doentes asmáticos, após 3 semanas de tratamento com corticoterapia inalada, ocorreu uma diminuição da EBT e um aumento do PEF⁷⁰.

Contudo, é de salientar que no presente estudo não se obteve uma boa adesão dos participantes nas medições do PEF, o que originou que apenas 20,8% dos asmáticos efetuassem, pelo menos 70% das medições de forma correta.

A diferença média do valor de EBT entre os dois grupos analisados foi de 0,04°C, não sendo esta diferença estatisticamente significativa. Estes resultados não corroboram os obtidos por Piacentini (2007), em que foram encontradas diferenças estatisticamente significativas dos valores de EBT entre asmáticos e saudáveis⁴⁸.

Relativamente ao estudo da associação da EBT com os valores de FeNO, não foi encontrada qualquer associação significativa, resultado este que vai ao encontro do alcançado no estudo de Crespo e colaboradores (2015)⁶⁹. Contudo, outros trabalhos reportaram uma boa correlação entre os dois biomarcadores⁴⁷. A discordância sobre este assunto, sugere a necessidade de estudos futuros para melhor esclarecimento.

Relativamente à última hipótese em estudo, não se observou qualquer associação entre os valores de EBT e o grau de controlo da asma. Este achado está de acordo com o trabalho de Crespo e colaboradores (2015), que constataram não existir diferenças estatisticamente significativas entre o grau de controlo e asma. Contudo, é de referir que apenas quatro indivíduos da nossa amostra apresentaram um ACT < 20 (indicador de asma não controlada), o que poderá ter condicionado os resultados obtidos. A EBT é uma medição que pode ser influenciada por inúmeros fatores externos^{53,55,58}. Neste trabalho verificou-se que a EBT se correlacionava com a temperatura atmosférica da sala onde se realizaram as medições. Esta associação já tinha sido verificada por outros autores^{40,58}.

No presente estudo não se verificou uma associação entre a idade e a EBT. Contudo, alguns autores referem que a medição da EBT é influenciada pela idade⁴⁰.

A temperatura do ar exalado é uma técnica recente no campo dos biomarcadores inflamatórios da asma. Serão necessários mais estudos para averiguar a aplicabilidade da EBT na prática clínica e para perceber quais os fatores externos que limitam a sua utilização.

CAPITULO V - CONCLUSÕES

A EBT é uma técnica recente, existindo ainda poucos os trabalhos sobre a sua aplicabilidade na prática clínica.

O presente trabalho propôs-se comparar os valores de EBT medidos em asmáticos e num grupo controlo. Pretendeu-se, ainda, estudar a associação da EBT com outros métodos amplamente utilizados no diagnóstico e monitorização da asma.

Os resultados alcançados não sugerem que o estudo da EBT acrescente valor na avaliação do doente asmático. Contudo, não se exclui que possa vir a ser uma técnica para acompanhamento individual do asmático, através de avaliações da temperatura intersujeito, ao longo do tempo, ou da variação da temperatura exalada após instituição da terapêutica. A dimensão da amostra, bem como o facto do grupo de asmáticos ter sido constituído, na sua maioria, por indivíduos com a asma controlada, poderão ser fatores que limitaram a obtenção de associações entre as variáveis estudadas.

Fica por esclarecer qual o perfil da EBT em asmas não controladas, e se mesmo entre asmáticos, poderíamos encontrar diferenças estatisticamente significativas de acordo com a gravidade da doença. Seria interessante continuar o trabalho no sentido de incluir um maior número de participantes, particularmente de asmáticos, com diferentes graus de controlo.

Este trabalho verifica o pressuposto que a EBT pode estar diretamente relacionada com os volumes pulmonares.

Permanece, também, por esclarecer quais os fatores de confundimento que poderão influenciar a medição da EBT, como a temperatura ambiente, a altura, a idade e o género, dado que os resultados dos estudos publicados são controversos.

Pelos dados obtidos neste estudo, concluímos que a EBT não permitirá uma monitorização do grau de inflamação brônquica, não sendo uma ferramenta útil no diagnóstico da asma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Asthma. (2016). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Glob. Initiat. Asthma.
2. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., & Beasley, R. (2004). Review article The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. pp. 469–478.
3. Couto M. (2011). Diagnóstico da doença alérgica em Portugal: Um estudo exploratório. *Rev Port Imunoalergologia*, 19(1), 23-32.
4. To, T., Stanojevic, S., Moores, G., Gershon, A. S., Bateman, E. D., Cruz, A. A., & Boulet L-F. (2012). Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 12(204), 1-8. doi:10.1186/1471-2458-12-204.
5. European Community Respiratory Health Survey. (1996). Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.*, 9(4), 687-695.
6. Pereira, A.M., Morais-Almeida, M., Sá e Sousa, A., Jacinto, T., Azevedo, L. F., Cordeiro, C. R., ... Fonseca J.A. (2012). The INAsma study - Environmental tobacco smoke exposure at home and smoking prevalence in the Portuguese population. *Eur Respir J.*, 19(3), 114-124. http://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P1968. Acedido em 26 fev. 2016.
7. Sá-Sousa, A., Morais-Almeida, M., Azevedo L.F., Carvalho, R., Jacinto, T., Todo-Bom, A., ... Fonseca, J. A. (2012). Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy*, 2(15), 1-12. doi:10.1186/2045-7022-2-15.
8. Bousquet, J., Humbert, M., (2015) GINA 2015: the latest iteration of a magnificent journey. *Eur Respir J.*, 46(3), 579-582. doi:10.1183/13993003.01084-2015.
9. Bousquet, J., Heinzerling, L., Bachert, C., Papadopoulos, N. G., Bousquet, P. J., Burney, P. G., ... Demoly, P. (2012). Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.*, 67(1), 18-24. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x.
10. Johansson, S.G.O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., ... Williams, H. C. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.*, 113(5), 832-836. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591.
11. Thomsen, S.F. (2015). Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J.*, 2. doi:10.3402/ecrj.v2.24642.
12. Custovic, A. & Simpson, A. (2012). The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 22(6), 393-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23101182>. Acedido em 6 março 2016.

13. Pelucchi, C., Galeone, C., Bach, J.-F., La Vecchia, C. & Chatenoud, L. (2013). Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol.*, 132(3), 616-622.e7. doi:10.1016/j.jaci.2013.04.009.
14. Asher, M.I., Stewart, A.W., Mallo, J., Montefort, S., Lai, C. K.W., Ait-Khaled, N. ... The ISAAC Phase One Study Group (2010). Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res.*, 11(8). doi:10.1186/1465-9921-11-8.
15. Beasley, R., Semprini, A. & Mitchell, E. A.(2015). Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet.*, 386(9998), 1075-1085. doi:10.1016/S0140-6736(15)00156-7.
16. GINA. (2016). <http://www.ginasthma.org/>. Acedido em 26 fev. 2016.
17. Bayes, H.K. & Cowan, D.C. (2016). Biomarkers and asthma management: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* doi:10.1097/ACI.0000000000000263.
18. Gern, J.E. & Busse, W.W. (2002). Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol.*, 2(2), 132-138. doi:10.1038/nri725.
19. Bergeron, C., Tulic, M.K. & Hamid, Q. (2007). Tools used to measure airway remodelling in research. *Eur Respir J.*, 29(3):596-604. doi:10.1183/09031936.00019906.
20. Martinez, F.D. & Vercelli, D. (2013).Asthma. *Lancet*, 382(9901), 1360-1372. doi:10.1016/S0140-6736(13)61536-6.
21. Jacob, C., Haas, J.S., Bechtel, B., Kardos, P. & Braun, S. (2016).Assessing asthma severity based on claims data: a systematic review. *Eur J Health Econ.* doi:10.1007/s10198-016-0769-2.
22. FitzGerald, J.M., Reddel, H. & Boulet, L-P. (2015).Pocket Guide For Asthma Management and Prevention. *Glob Initiat Asthma*.
23. CARAT – Teste de Controlo da Asma e Rinite Alérgica. www.caratnetwork.org. Acedido a 20 março 2016.
24. Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., et al. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.*, 26(2), 319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805.
25. Kourtis, G., Caiaffa, M.-F., Forte, C., Scarlato, M.I. & Macchia, L. (2011). Retrospective monitoring in the management of persistent asthma. *Respir Care*, 56(5), 633-643. doi:10.4187/respcare.00796.
26. Buzoianu, E., Moiceanu, M. & Plesca, D. A. (2014). Asthma Control Assessment in Children: Correlation between Asthma Control Test and Peak Expiratory Flow. *Mædica*,9(4), 338-343. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4316877&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acedido a 4 março 2016.
27. Lebowitz, M.D., Krzyzanowski, M., Quackenboss, J.J. & O'Rourke, M.K. (1997). Diurnal variation of PEF and its use in epidemiological studies. *Eur Respir J Suppl.* 24, 49S-56S.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9098711>. Accessed March 1, 2016.

28. Van Weel, C., Bateman, E.D., Bousquet, J., et al. (2008). Asthma management pocket reference. *Allergy*, 63(8), 997-1004. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01643.x.
29. Hankinson, J.L. (2000). Beyond the peak flow meter: newer technologies for determining and documenting changes in lung function in the workplace. *Occup Med.* 15(2), 411-420. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10769346>. Acedido a 1 março 2016.
30. García, G., Bergna, M., Uribe, E., Yañez A. & Soriano J.B. (2013). Increased exhaled breath temperature in subjects with uncontrolled asthma. *Int J Tuberc Lung Dis.* 17(7), 969-972. doi:10.5588/ijtld.12.0657.
31. Moncada, S., Palmer, R.M., Higgs, E.A. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.*, 43(2), 109-142. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1852778>. Acedido a 30 julho 2015.
32. Kharitonov, S.A., Barnes, P.J. (2006). Exhaled biomarkers. *Chest.* 130(5), 1541-1546. doi:10.1378/chest.130.5.1541.
33. Dweik, R.A., Boggs, P.B., Erzurum, S.C., et al. (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.*, 184(5), 602-615. doi:10.1164/rccm.9120-11ST.
34. Vints, A.-M., Oostveen, E., Eeckhout, G., Smolders, M. & De Backer, W.A. (2005). Time-dependent effect of nitrate-rich meals on exhaled nitric oxide in healthy subjects. *Chest.*, 128(4), 2465-2470. doi:10.1378/chest.128.4.2465.
35. Jones, A.W., Fransson, M. & Maldonado-Holmertz, E. (2005). Does consumption of ethanol distort measurements of exhaled nitric oxide? *Respir Med.*, 99(2), 196-199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15715186>. Acedido a 27 fev. 2016.
36. Maniscalco, M., Di Mauro, V., Farinaro, E., Carratù, L. & Sofia, M. (2002). Transient decrease of exhaled nitric oxide after acute exposure to passive smoke in healthy subjects. *Arch Environ Health*, 57(5), 437-440. doi:10.1080/00039890209601434.
37. Deykin, A., Halpern, O., Massaro, A.F., Drazen, J.M. & Israel, E. (1998). Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 157(3 Pt 1), 769-775. doi:10.1164/ajrccm.157.3.9707114.
38. Gabriele, C., Pijnenburg, M.W.H., Monti, F., Hop, W., Bakker, M.E. & de Jongste, J.C. (2005). The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol.*, 16(3), 243-247. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00255.x.
39. Ramsay, D.S. & Woods, S.C. (2014). Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychol Rev.*, 121(2), 225-47. doi: 10.1037/a0035942.
40. Vermeulen, S., Barreto, M., Penna, F., Prete, A., Martella, S., Biagiarelli, F. & Villa MD. (2014).

- Exhaled breath temperature in children: reproducibility and influencing factors. *J of Asthma*, 51(7).
41. Popov, T.A., Dunev, S., Kralimarkova, T.Z., Kraeva, S. & DuBuske, L.M. (2007). Evaluation of a simple, potentially individual device for exhaled breath temperature measurement. *Respir Med.*, 101(10), 2044-2050. doi:10.1016/j.rmed.2007.06.005.
42. Paredi, P., Kharitonov, S. & Barnes, P.J. (2005). Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir Res.* 6, 15. doi:10.1186/1465-9921-6-15.
43. Popov, T. A., Kralimarkova, T.Z., Tzachev, C.T., Dunev, S.S., Dimitrov, V.D. & Gill, J. (2010). Development of an Individual Device for Exhaled Breath Temperature Measurement. *IEEE Sens J.*, 10(1), 110-113. doi:10.1109/JSEN.2009.2035732.
44. Paredi P., Kharitonov, S. & Barnes, P.J. (2003). Exhaled breath temperature in asthma. *Eur Respir J.*, 21(1), 195-195. doi:10.1183/09031936.03.00067103.
45. Paredi, P., Kharitonov, S.A. & Barnes, P.J. (2002). Faster Rise of Exhaled Breath Temperature in Asthma A Novel Marker of Airway Inflammation? *Am J Respir Crit Care Med.*, 165(2), 181-4. doi:10.1164/rccm.2103053.
46. Barreto, M., Piacentini, G., Chiossi L, Ruggeri, F., Caiazzo, I., Campisano, M., ... Villa M. P. (2014). Tidal-breathing measurement of exhaled breath temperature (EBT) in schoolchildren. *Pediatr Pulmonol.*, 49(12), 1196-1204. doi:10.1002/ppul.22994.
47. Piacentini, G.L, Bodini, A., Zerman, L, Costella, S., Zanolla, L., Peroni, L.D. & Boner, A. L. (2002). Relationship between exhaled air temperature and exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur Respir J.*, 20(1), 108-111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12166556>. Accessed July 21, 2014.
48. Piacentini, G.L., Peroni, D., Crestani, E., Zardini, F., Bodini, A., Costella, S. & Boner, A. L. (2007). Exhaled air temperature in asthma: methods and relationship with markers of disease. *Clin Exp Allergy*, 37(3), 415-419. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02663.x.
49. Xepapadaki, P., Xatzioannou, A., Chatzicharalambous, M., Makrinioti, H. & Papadopoulos, N.G. (2010). Exhaled breath temperature increases during mild exacerbations in children with virus-induced asthma. *Int Arch Allergy Immunol.*, 153(1), 70-74. doi:10.1159/000301581.
50. Peroni, D. G., Chinellato, I., Piazza, M., Zardini, F., Bodini, A., Olivieri F., Boner, A. L., & Piacentini, G. L. (2012). Exhaled breath temperature and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.*, 47(3), 240-244. doi:10.1002/ppul.21545.
51. Svensson, H., Nilsson, D., Bjermer, L. & Tufvesson, E. (2012). Exhaled breath temperature increases after exercise in asthmatics and controls. *Respiration*, 84(4), 283-290. doi:10.1159/000335252.
52. Piacentini, G.L., Peroni, D.G., Bodini, A., Corradi, M. & Boner, A.L. (2008). Exhaled breath temperature as a marker of airway remodelling in asthma: a preliminary study. *Allergy*, 63(4), 484-

485. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01622.x.

53. Kralimarkova T, Mincheva R, Kadavil R, et al. Effect of energy food intake on exhaled breath temperature in healthy subjects. *Eur Respir J*. 2012;40(Suppl_56):P3492 - . http://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P3492.short. Acedido a 27 fev. 2016.

54. Kralimarkova, T.Z., Mincheva, R.K., Dimitrov, V.D., Giil, J. S. & Popov, T. A. (2010). Exhaled Breath Temperature And Tobacco Smoking (ATS Journals). *Am Thorac Soc Int Conf Meet Abstr*. http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A5439. Acedido 28 fev. 2016.

55. Kralimarkova, T., Hristova, D., Kadavil, R., John, J., Sabu, J., Dimitrov, V. & Popov T. (2014). Short term effects of tobacco smoking on exhaled breath temperature. *Eur Respir J*, 44(Suppl_58). http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/1399.short. Acedido 3 março 2016.

56. Tobergte, D.R. & Curtis, S. (2013). Sem título. *J Chem Inf Model*. 53(9), 1689-1699. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.

57. Leonardi, S., Cuppari, C., Lanzafame, A., Leonardi, S., Cuppari, C., Lanzafame, A. & Arrigo, T. (2015). Exhaled breath temperature in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents*, 29(2 Suppl 1), 47-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26634587>. Acedido a 26 fev. 2016.

58. Logie, K. M., Kusel, M.M.H., Sly, P.D. & Hall, G.L. (2011). Exhaled breath temperature in healthy children is influenced by room temperature and lung volume. *Pediatr Pulmonol*. 46(11), 1062-1068. doi:10.1002/ppul.21488.

59. Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A.,... Wangeret J. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 26(2), 319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805.

60. Pinto, J. R. (2011). ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 20 Anos em Portugal. *Acta Pediatr Port*, 42(5), S38-S39.

61. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., ... Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 26(5), 948-968. doi:10.1183/09031936.05.00035205.

62. Hankinson, J. L., Odencrantz, J. R. & Fedan, K. B. (1999). Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 159(1), 179-187. doi:10.1164/ajrccm.159.1.9712108.

63. Dweik, R. A., Boggs, P. B., Erzurum, S. C., Irvin, C. I., Leigh, M. W., Lundberg, J. O., ... Taylor, D. R. (2011). American Thoracic Society Documents An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. 184, 602-615. doi:10.1164/rccm.912011ST.

64. Maroco, J. (2014). Análise Estatística: Com o SPSS Statistics (6ª ed.). Lisboa: ReportNumber.

ISBN 978-989-96763-4-3

65. Direção-Geral da Saúde. (2016). *Portugal Prevenção e Controlo do Tabagismo em Números – 2015*. Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo. Disponível em http://www.apah.pt/media/publicacoes_tecnicas_sector_saude_2/Tabagismo.pdf.
66. Melorose, J., Perroy, R. & Careas, S. (2015). *Statew Agric L Use Baseline 2015*. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
67. Majid, H. & Kao, C.(2010) Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* , 16(1), 42-47. doi:10.1097/MCP.0b013e328332ca46.
68. Turner, S. (2008). Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 8(1), 70-76. doi:10.1097/ACI.0b013e3282f3b4b0.
69. Crespo Lessmann, A., Giner, J., Torrego, A., Mateus, E., Torrejón, M., Belda, A., Plaza V. (2015). Usefulness of the Exhaled Breath Temperature Plateau in Asthma Patients. *Respiration*. 90(2), 111-117. doi:10.1159/000431259.
70. Popov, T.A., Kralimarkova, T.Z., Lazarova, C.T., Tzachev, C.T., Dimitrov, V.D. & Gill, J. (2010). Daily Monitoring of Asthmatics by Means of Individual Devices for Exhaled Breath Temperature Measurement. *IEEE Sens J.*, 10(1), 44-48. doi:10.1109/JSEN.2009.2035664.

ANEXOS

ANEXO I



Decisão final sobre o projecto "Aplicação da medição da temperatura do ar exalado na avaliação da asma"

A Comissão de Ética da NMS/FCM-UNL (CEFCM) decidiu, por unanimidade, aprovar o projeto de investigação intitulado "Aplicação da medição da temperatura do ar exalado na avaliação da asma" (nº42/2014/CEFCM), submetido pela Dra. Isabel Almeida.

Lisboa, 17 de Abril de 2015

O Presidente da Comissão de Ética,

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Diogo Pais", written over a horizontal line.

(Prof. Doutor Diogo Pais)

TO WHOM IT MAY CONCERN

The Ethics Research Committee of the NOVA Medical School/Faculty of Medical Sciences (Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa) has unanimously approved the Project entitled "Aplicação da medição da temperatura do ar exalado na avaliação da asma" (nr.42/2014/CEFCM), submitted by Dr. Isabel Almeida.

Lisbon, April 17th, 2015

The Chairman of the Ethics Research Committee,

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Diogo Pais", written over a horizontal line.

(Prof. Doutor Diogo Pais)

ANEXO II

APLICAÇÃO DA MEDIÇÃO DA TEMPERATURA DO AR EXALADO NA AVALIAÇÃO DA ASMA

Caro (a) aluno (a),

No âmbito de um trabalho que pretende estudar a aplicação de biomarcadores do ar exalado na avaliação de doenças respiratórias, solicitávamos a sua participação, através do preenchimento do consentimento e de um questionário médico sobre doença respiratória. As respostas serão confidenciais e os dados obtidos serão utilizados exclusivamente para os fins deste projecto de investigação. Posteriormente, caso manifeste disponibilidade, poderá ser convidado a participar novamente no estudo.

A sua colaboração, que muito agradecemos, é fundamental para a realização deste trabalho

Muito obrigada pela sua colaboração,

Isabel Paulo Almeida

Aluna do Mestrado em Saúde e Aparelho Respiratório

e-mail: isabelpalmeida@gmail.com

Tel.963179441

Consentimento informado

Eu abaixo assinado (nome completo) _____,
declaro que:

- Foi-me explicado o objectivo do estudo.
- Fui informado(a) que posso desistir do processo sempre que for essa a minha decisão.
- Os registos dos resultados poderão ser consultados pelos responsáveis científicos do Projecto de Investigação e ser objecto de publicação, mas os dados de carácter pessoal serão sempre considerados estritamente confidenciais.
- Fui informado(a) e concordo com a colaboração na realização do estudo
- Estou/Não estou (risque o que não interessa) interessado(a) em ser contactado (a) para futuras participações neste estudo

Se sim,

contacto móvel _____

e-mail _____

Lisboa __/__/__

Rubrica do aluno

Rubrica do investigador

ID do estudo:

Antes de entregar este questionário destaque, por favor, esta folha das restantes e entregue em separado para assegurar o anonimato do questionário.

Obrigada!

QUESTIONÁRIO

ID do estudo: _____

1. Data Nascimento ____/____/____

2. Sexo Feminino ☐Sexo Masculino ☐

3. Costuma ter tosse, habitualmente?

Sim ☐ Não ☐

4. Já alguma vez teve um ataque de pieira (silvos no peito) que o tenha feito sentir dificuldade em respirar?

Sim ☐ Não ☐

5. Teve alguma vez pieira (silvos no peito) nos últimos 12 meses?

Sim ☐ Não ☐

6. Nos últimos 12 meses, alguma vez sentiu pieira no peito durante ou depois de fazer exercício?

Sim ☐Não ☐

7. Já algum médico lhe disse que tinha asma?

Sim ☐ Não ☐

8. Ainda tem asma?

Sim ☐ Não ☐

9. Já algum médico lhe disse que tinha rinite alérgica?

Sim ☐ Não ☐

10. Já alguma vez fumou cigarros (fumar pelo menos um cigarro por dia durante um ano)?

Sim ☐ Não ☐

11. Fuma cigarros actualmente?

Sim ☐ Não ☐

12. Teria disponibilidade em ser contactado novamente no âmbito deste estudo?

Sim ☐ Não ☐

ANEXO III

ID do estudo: ____

Data visita 1: ____/____/____

Data Visita 2: ____/____/____

Consentimento informado

Sim ☐Não ☐

Temperatura da sala:

Visita 1: ____ °C

Visita 2: ____ °C

Temperatura timpânica:

Visita 1: ____ °C

Visita 2: ____ °C

ACT: ____

TCP:

Dpt:

Df:

Ldes:

Cão:

Gato:

Baratas:

Gramíneas:

Parietária:

Oliveira:

Alternária:

FeNO

Visita 1: ____ ppb

Visita 2: ____ ppb

EBT

Visita 1:

Visita 2:

Espirometria pré e após 400ug salbutamol:

Visita 1	Basal	BD
FVC (L)		
FEV1 (L)		
FEV1/FVC (%)		
MMEF (L/s)		

Visita 2	Basal	BD
FVC (L)		
FEV1 (L)		
FEV1/FVC (%)		
MMEF (L/s)		

Medição ambulatória do Peak Flow

A variabilidade diurna é calculada através da seguinte fórmula:

$$VD = \frac{PEF_{noite} - PEF_{manhã}}{0.5 \times (PEF_{noite} + PEF_{manhã})} \times 100$$

ANEXO IV

Declaração de consentimento informado

Designação do Estudo: Aplicação da medição da temperatura do ar exalado na avaliação da asma

Eu, abaixo-assinado _____:

Fui informado de que o estudo de investigação acima mencionado se destina a determinar a temperatura do ar exalado e a estudar a sua associação com outros marcadores inflamatórios e da função respiratória.

Sei que neste estudo está prevista a avaliação da temperatura do ar exalado, espirometria com broncodilatação, medição do óxido nítrico no ar exalado, testes cutâneos por picada e medição ambulatória do débito expiratório máximo instantâneo, tendo-me sido explicado em que consistem e quais os seus possíveis efeitos. Estes testes serão gratuitos.

Os testes a efectuar, serão:

Medição da temperatura do ar exalado: Esta avaliação, indolor, consiste na medição da temperatura do ar que é expirado, ao respirar através de um bocal descartável para um reservatório térmico. Permite quantificar a temperatura do ar nos brônquios.

Espirometria: é um exame que permite avaliar a quantidade de ar que é mobilizada entre uma inspiração e expiração máximas. É um exame indolor mas que requer a total colaboração e compreensão das manobras. Será realizada antes e após a administração de um broncodilatador de curta ação (salbutamol) para avaliar a broncomotricidade na asma. Estão descritos alguns efeitos secundários transitórios (tremores, palpitações e taquicardia). Este teste será efectuado (QUANTAS VEZES?)

Medição do óxido nítrico no ar exalado (FENO): Neste exame, através de uma inspiração máxima seguida de uma expiração de 6 segundos através de um bocal descartável, permite avaliar a inflamação brônquica.

Testes cutâneos por picada: Neste exame, Aplicam-se na face posterior do antebraço gotas de extracto dos alérgenos. A camada mais superficial da pele é posteriormente picada através da gota, evitando sangramento. São testes seguros, efectuados rotineiramente no âmbito de uma consulta de Imunoalergologia.

Medição ambulatória do débito expiratório máximo instantâneo: Consiste num exame rápido e não invasivo, que permite avaliar até que ponto os brônquios estão obstruídos e de que forma esta obstrução varia ao longo do dia. Será efectuado durante 15 dias, ao acordar e ao deitar.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto.

Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado.

Concordo que sejam efectuados os exames acima referidos.

Autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

O investigador - Isabel Paulo Gonçalves de Almeida (tel: 963179441):

Data

__/__/__

Assinatura

ANEXO V

mini ACT

Questionário para crianças acima de 12 anos e adultos:

1. Durante as últimas 4 semanas , quanto tempo é que a asma o/a impediu de fazer as suas tarefas habituais no trabalho, na escola/universidade ou em casa?				
1	2	3	4	5
Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco Tempo	Nunca
2. Durante as últimas 4 semanas , quantas vezes teve falta de ar?				
1	2	3	4	5
Mais de uma vez por dia	Uma vez por dia	3 a 6 vezes por semana	Uma ou duas vezes por semana	Nunca
3. Durante as últimas 4 semanas , quantas vezes os sintomas da asma (pieira, tosse, falta de ar, aperto ou dor no peito) o/a fizeram acordar de noite ou mais cedo do que é costume de manhã?				
1	2	3	4	5
4 ou mais noites por semana	2 ou 3 noites por semana	Uma vez por semana	Uma ou duas vezes	Nunca
4. Durante as últimas 4 semanas , quantas vezes usou os seus medicamentos para alívio rápido, em inalador ou nebulizador, como por exemplo, <i>salbutamol</i> ?				
1	2	3	4	5
3 ou mais vezes por dia	1 ou 2 vezes por dias	2 ou 3 vezes por semana	Uma vez por semana ou menos	Nunca
5. Como avaliaria o seu controlo da asma nas últimas 4 semanas ?				
1	2	3	4	5
Não controlada	Mal controlada	Mais ao menos controlada	Bem controlada	Completamente controlada